

**URINJODAUSSCHEIDUNG,
RADIOJODZWEIPHASENDIAGNOSTIK,
SCHILDDRÜSENHORMONSPIEGEL UND
STIMULIERBARKEIT DER TSH-SEKRETION
BEI PATIENTEN MIT BLANDER STRUMA
UND REZIDIV-STRUMA**

Marian Josowicz

1975

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. E. BUCHBORN

UND DER

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. J. LISSNER

URINJODAUSSCHEIDUNG, RADIOJODZWEIPHASENDIAGNOSTIK,
SCHILDDRÜSENHORMONSPIEGEL UND STIMULIERBARKEIT
DER TSH-SEKRETION BEI PATIENTEN MIT BLANDER STRUMA
UND REZIDIV-STRUMA +

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN
VORGELEGT VON

MARIAN JOSOWICZ

AUS
KATOWICE

1975

+ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
(SFB 51)

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. P.C. Scriba
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	25.11.1975



Sehr geehrte Eltern, ich möchte Ihnen hiermit
mitteilen, dass ich die Schule mit dem
Bestand der letzten Prüfung bestanden habe und
deshalb die Aufnahme in die nächste Klasse
bestätigen kann.

Ich hoffe, Sie sind mit dem Ergebnis
zufrieden und wünsche Ihnen eine
gute Reise nach Hause.

Mit freundlichen Grüßen,
Ihr Lehrer Herr [Name]

Die Eltern sind gebeten, die
Aufnahme in die nächste Klasse
zu bestätigen und die
Gebühren zu zahlen.

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551905_0089

Herrn Prof. Dr.med. P.C. Scriba danke ich für die Überlassung des Themas. Frau PD. Dr.med. R.C.Pickardt bin ich für die intensive Betreuung bei der Planung und Durchführung der Arbeit zu Dank verbunden.

Herrn Dr.med. K. Horn danke ich für sein Interesse und für die wertvolle Hilfe bei der Bestimmung der Urin-Jod-Ausscheidung.

Herrn PD. Dr.med. H.G. Heinze und seinen Mitarbeitern danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung des Radiojodtestes.

Fräulein S. Trimborn, Fräulein D. Koeppen und Fräulein T. Kubiczek danke ich für die Durchführung der Routinebestimmungen, Fräulein F. Haag für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>Kapitel</u>		<u>Seite</u>
1.	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
2.	<u>METHODEN UND AUSWAHL DER PATIENTEN</u>	<u>1</u>
2.1.	Auswahl der Patienten	1
2.1.1.	Patienten mit blander Struma	2
2.1.2.	Patienten mit einer Rezidiv-Struma	2
2.2.	Untersuchungsmethoden	3
2.2.1.	Radiojodzweiphasentest	3
2.2.2.	Urinjodausscheidung	3
2.2.3.	In vitro-Methoden der Schilddrüsen- funktionsdiagnostik	4
2.2.3.1.	Normalwerte	5
2.2.3.2.	Durchführung des TRH-Belastungstests	5
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>6</u>
3.1.	Radiojodzweiphasentest	6
3.1.1.	Patienten mit blander Struma	6
3.1.2.	Patienten mit Rezidiv-Struma	6
3.1.3.	Vergleich der Radiojodkinetik bei Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma	6
3.2.	Schilddrüsenfunktionsdiagnostik	7
3.2.1.	Thyroxin-Spiegel (T_4)	7
3.2.2.	Trijodthyronin-Spiegel (T_3)	8
3.2.3.	Das Verhältnis der T_3 -Spiegel und der T_4 -Spiegel zueinander: $T_3/T_4 \times 10^{-3}$	9
3.2.4.	Die Ergebnisse des T_3 -in vitro-Tests	9
3.2.5.	Index des "freien" Schilddrüsenhormons	10
3.3.	TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH	10

<u>Kapitel</u>	<u>Seite</u>
3.4.	Urinjodausscheidung 10
3.5.	Zusammenfassung der Befunde 11
3.5.1.	Radiojodspeicherungswerte 11
3.5.2.	Periphere Schilddrüsenfunktionswerte 11
3.5.3.	Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel 11
3.5.4.	Urinjodausscheidung 11
3.6.	Die Beziehung der TSH-Spiegel und der Urinjodausscheidung, der Schilddrüsenhormonspiegel und der Radiojodspeicherungswerte bei Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma 12
3.6.1.	Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel in Beziehung zur Urinjodausscheidung 12
3.6.2.	Index des freien Schilddrüsenhormons in Beziehung zur Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel 12
3.6.3.	Das Verhältnis des T_3 - zu T_4 -Quotienten zur Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel 12
3.6.4.	Beziehung der TSH-Antwort auf TRH zur Radiojodaufnahme der Schilddrüse 12
4.	<u>DISKUSSION</u> 13
4.1.	Urinjodausscheidung bei blanden Strumen 13
4.2.	Schilddrüsenhormonspiegel und TSH-Antwort auf TRH-Stimulation 13
4.3.	Radiojoddiagnostik und Urinjodausscheidung und TSH-Antwort 14
4.4.	Beziehung zwischen Urinjodausscheidung und TSH-Antwort auf TRH-Stimulation 15
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> 17

1. EINLEITUNG

Im bayerischen Struma-Endemiegebiet sind die Radiojod-Speicherungswerte bei ausgebildeten Strumen höher als in Gebieten mit ausreichender alimentärer Jodversorgung. Der intrathyreoidale Radiojodumsatz ist häufiger beschleunigt, ohne dass eine Schilddrüsenüberfunktion vorliegt (3). Die Patienten mit blanden Strumen haben statistisch signifikant niedrigere Thyroxinspiegel und höhere Trijodthyroninspiegel (5, 6, 7) als Schilddrüsen-Gesunde. Etwa 10 - 20% der Patienten mit einer Schilddrüsenvergrößerung reagieren mit einem erhöhten Anstieg der Thyreotropin-TSH-Spiegel auf die Stimulation mit dem synthetischen hypophyseotropen Thyreotropin-Releasinghormon TRH (13, 14). Diese Untersuchung sollte überprüfen, ob eine messbare Beziehung zwischen der Höhe der täglichen Jodausscheidung im Urin als Parameter für die alimentäre Jodversorgung auf der einen Seite und der Radiojodkinetik der Schilddrüse und den TSH-Spiegeln nach TRH-Stimulation nachweisbar ist. Ausserdem war die Frage zu beantworten, ob durch die direkte Messung der TSH-Spiegel im Serum heute die endogene TSH-Wirkung auf die Radiojodkinetik der vergrößerten Schilddrüse erkennbar wird.

2. METHODEN UND AUSWAHL DER PATIENTEN

2.1. Auswahl der Patienten

46 Patienten, die wegen einer Schilddrüsenvergrößerung ohne Überfunktion zur Radiojodzweiphasendiagnostik ambulant in die Radiologische Klinik der Universität München überwiesen wurden, wurden zu der hier vorgelegten Untersuchung ausgewählt. Es bestanden keine anamnestischen Hinweise auf eine diagnostische oder therapeutische exogene Jodapplikation. Von

diesen Patienten waren 9 Männer im Alter von 19 bis 35 Jahren und 37 Frauen im Alter von 15 bis 79 Jahren. Von den Frauen standen 10 unter einer Antiovulantiën- oder Oestrogenbehandlung.

2.1.1. Patienten mit blander Struma

34 Patienten hatten eine blande Struma ohne anamnestiche Hinweise auf eine vorausgegangene Schilddrüsenüber- oder Unterfunktion, einen operativen Eingriff im Bereich der Schilddrüse oder eine vorausgegangene Radiojodbehandlung.

Alle 10 Patientinnen, die unter oestrogenhaltigen Medikamenten standen, befanden sich in dieser Gruppe.

Die palpatorische Untersuchung der Schilddrüse liess in 26 Fällen eine diffuse, in 3 Fällen eine knotige Schilddrüsenvergrösserung erkennen, während in 5 Fällen eine Struma diffusa partim nodosa diagnostiziert wurde (10). Im Radiojod-Schilddrüsenzintigramm bestand in keinem Fall der Verdacht auf ein autonomes Schilddrüsenadenom, sodass keine Trijodthyronin-Suppressionsteste oder TSH-Stimulationsteste durchgeführt werden mussten.

Außerdem wurde bei weiteren 10 Patienten die in vitro-Schilddrüsenfunktionsdiagnostik durchgeführt, ohne gleichzeitiges Radiojodzweiphasenstudium und ohne Überprüfung der Urinjodausscheidung.

Für diese Untersuchungen wurden diese Patienten nach der Höhe ihrer TSH-Antwort auf die TRH-Stimulation (13) in die Gruppe mit einem erhöhten TSH-Anstieg (N=10) und die Patienten mit einem normalen TSH-Anstieg (N=34) eingeteilt.

2.1.2. Patienten mit einer Rezidiv-Struma

Bei 12 weiteren Patienten, also etwa einem Viertel der Untersuchten, war eine erneute Schilddrüsenvergrösserung nach operativer Verkleinerung einer blanden Struma aufgetreten. Dieses Strumarezidiv war bei 5 Patienten bei der Palpation als knotige Schilddrüsenvergrösserung zu erkennen. In dieser Gruppe waren 11 Frauen und 1 Mann.

2.2. Untersuchungsmethoden

Bei 56 Patienten wurden die nachfolgenden Methoden zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion in vitro durchgeführt. Bei 46 Patienten wurde der Radiojodzweiphasentest und die Urinjodausscheidung gemessen.

2.2.1. Radiojodzweiphasentest

Der Radiojodzweiphasentest wurde bei diesen Patienten in üblicher Weise unter Berücksichtigung der prozentualen ^{131}J odaaufnahme und -Speicherung in der Schilddrüse 6, 24 und 48 Stunden nach oraler Applikation der Tracerdosis durchgeführt (3,4). Vergleichswerte von Schilddrüsengesunden aus dem gleichen Endemiegebiet entnehmen wir der Dissertation von J. Priller (15).

Die Radiojod-Gesamtaktivität im Serum dieser Patienten wurde nicht berücksichtigt.

2.2.2. Urinjodausscheidung

Die 46 Patienten, die zur Radiojoddiagnostik herangezogen wurden, sammelten nach genauer Instruktion am 1. und 2. Tag des Radiojodtests zweimal den in 24 Stunden ausgeschiedenen Urin ohne diätetische Auflagen. Die Urinmenge wurde gewogen und in Proben zu 100 ml bis zur Untersuchung bei -20°C eingefroren. Der Urinjodgehalt wurde im Autoanalyzer der Firma Technicon nach der in der Dissertation von Priller (15) beschriebenen Modifikation bestimmt.

Die Urinmengen, die in den beiden Sammelperioden ausgeschieden bzw. gesammelt wurden, differierten bei einigen Patienten so erheblich, dass Zweifel an der Sammelgenauigkeit aufkamen. Aus diesem Grunde wurde in allen Proben die Kreatininkonzentration bestimmt (9, 11). Da die Kreatininausscheidung bei Patienten mit intaktem Muskelstoffwechsel individuell weitgehend konstant, bei Männern mit etwa 2 g pro Tag und bei

Frauen mit 1,5 g pro Tag, veranschlagt werden kann (9), sahen wir uns berechtigt, alle Patienten trotz deutlicher Sammelfehler zu berücksichtigen, indem die gemessene individuelle Urinjodausscheidung auf 1 g Kreatinin bezogen wurde. Angegeben wird der Mittelwert der Urinjodausscheidung in μg , bezogen auf 1 g Kreatinin aus beiden Sammelperioden.

2.2.3. In vitro-Methoden der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Bei allen Patienten wurde der Gesamtthyroxinspiegel im Serum mittels der kompetitiven Proteinbindungsanalyse und der Trijodthyroninspiegel mittels einer radioimmunologischen Methode gemessen (6). Als Maß für die Schilddrüsenhormon-Bindungskapazität des Serums wurde der T_3 -in vitro-Test durchgeführt (6).

Das Produkt aus dem Gesamtthyroxinspiegel und dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests: sogenannter Index des freien Schilddrüsenhormons, galt als Maß für den Anteil von nicht-proteingebundenem Schilddrüsenhormon, welches allein in der Peripherie biologisch wirksam ist und in der Regulation zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse die einstellende Grösse darstellt. Dieser Index des freien Schilddrüsenhormons zeigt Veränderungen der Schilddrüsenfunktion an, auch bei Frauen, die durch Östrogenbehandlung eine Erhöhung des Thyroxin-bindenden Globulins und damit eine Erhöhung des Gesamtthyroxin- und Trijodthyronin-Spiegels im Serum haben. Da das Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests mit Erhöhung des Thyroxin-bindenden Globulins abnimmt, ist während der Oestrogenbehandlung ebenso wie in der Schwangerschaft an diesem Index dennoch die Schilddrüsenfunktion ablesbar.

Aufschluss über das Verhältnis der beiden Schilddrüsenhormone Trijodthyronin und Thyroxin zueinander erhält man über den T_3/T_4 -Quotienten ($T_3/T_4 \times 10^{-3}$).

2.2.3.1. Normalwerte. ⁺⁾

Gesamtthyroxin (T_4)	4,5 - 10 μ g/100 ml
Gesamttrijodthyronin (T_3)	80 - 150 ng/100 ml
T_3 -in vitro-Test (f. T_3 %)	32 - 42 %
Index des freien Schilddrüsenhormons	2,0 - 3,8
Serum-TSH vor und nach TRH-Stimulation: Normalbereich des basalen TSH-Spiegels	0 - 4 μ E/ml
TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation: Δ TSH 30 min.	2,7 - 23,6 μ E/ml.

2.2.3.2. Durchführung des TRH-Belastungstests

Nach Entnahme einer Probe zur Bestimmung des basalen TSH-Spiegels wurden 200 μ g synthetischen Thyreotropin-Releasing-Hormons der Firma Hoechst, Frankfurt a.M., schnell intravenös injiziert. Nach 30 Minuten erfolgte die zweite Blutentnahme zur Bestimmung des TSH-Anstiegs. Dieser TSH-Anstieg wurde aus dem gemessenen TSH-Spiegel 30 Minuten nach Injektion abzüglich des individuellen Basalspiegels ermittelt (2, 13).⁺⁾

⁺⁾ Für die Durchführung dieser Bestimmungen danke ich
Fräulein D. Koeppen, S. Trimborn und I. zur Horst.

3. ERGEBNISSE

3.1. Radiojodzweiphasentest

3.1.1. Patienten mit blander Struma

Diese Gruppe umfasst im Radiojodzweiphasentest 27 Patienten mit normalem TSH-Anstieg nach TRH, von denen 10 unter Oestrogen-Medikation standen und zusätzlich 7 Patienten mit erhöhtem TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation. Diese beiden Patientengruppen wurden zusammengefasst, nachdem die Patienten mit normalem und erhöhtem TSH-Anstieg zu keiner Messzeit einen signifikanten Unterschied der Mittelwertskurven zeigten (6 Stunden: $t = 0,3950$, n.s.; 24 Stunden: $t = 0,3738$, n.s.; 48 Stunden: $t = 0,3767$, n.s.).

Bei 9 von diesen 34 Patienten war die Radiojodaufnahme in die Schilddrüse 6 Stunden nach Tracerapplikation 60% und grösser. Bei 5 Patienten wurde eine Abnahme um mehr als 2% der nach 6 Stunden über der Schilddrüse gemessenen Radiojodaktivität von der 24. zur 48. Stunde nachgewiesen. Dieser Befund zeigt einen beschleunigten intrathyreoidalen ^{131}I -Jodumsatz an.

Die Mittelwertskurve dieser Patienten (Tab.1) zeigte keine erhöhte Jodraffung und keinen beschleunigten ^{131}I -Jodumsatz.

3.1.2. Patienten mit Rezidiv-Struma

Bei 12 Patienten mit Rezidiv-Struma war die Radiojodaufnahme in keinem Fall 6 Stunden nach Tracerapplikation höher als 60% der Tracerdosis, eine Radiojodumsatzbeschleunigung fand sich jedoch bei 4 dieser 12 Patienten. Die Mittelwertskurve zeigte einen Abfall der Radiojodspeicherungswerte um 2%.

3.1.3. Vergleich der Radiojodkinetik bei Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Radiojodaufnahme und die Radiojodspeicherung bei Patienten mit blander Struma höher

ist als bei Patienten mit Rezidiv-Struma. Diese Unterschiede sind zu allen drei Messzeiten nach dem t-Test (Student) signifikant (6 Stunden: $t = 3,2144$; $p < 0,0025$; 24 Std.: $t = 3,2226$; $p < 0,0025$; 48 Std.: $t = 4,0130$; $p < 0,0005$). Im Vergleich zu den von Priller (15) untersuchten Schilddrüsengesunden sind die Radiojodspeicherungswerte bei blander Struma ebenfalls mit der gleichen statistischen Signifikanz erhöht, während diese Befunde bei den Patienten mit Rezidiv-Strumen sich nicht von denen der Schilddrüsengesunden unterscheiden lassen. Hier findet sich der erste Hinweis darauf, dass eine Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit der Radiojodspeicherungskurve nicht möglich ist.

3.2. Schilddrüsenfunktionsdiagnostik

Die Veränderungen der Gesamtthyroxin- und Trijodthyronin-Spiegel und des T_3 -in vitro-Tests durch oestrogenhaltige Medikamente wurden bereits im Methoden-Teil angedeutet. Daher werden die Patienten unter oestrogenhaltiger Medikation abgesehen von der Besprechung der Befunde der TSH-Bestimmung aus der Gruppe der blanden Struma herausgenommen und gesondert besprochen.

3.2.1. Thyroxin-Spiegel (T_4)

Alle 56 Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma, die keine Oestrogene erhielten, hatten einen mittleren Thyroxin-Spiegel von $5,9 \pm 1,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Dieser Mittelwert lag signifikant ($t = -2,9261$; $p < 0,0025$) niedriger als der normale Mittelwert von $6,7 \pm 1,3 (\bar{x} \pm s)$. 12 Patienten in dieser Gruppe zeigten einen erniedrigten Thyroxin-Gehalt mit Werten zwischen 3,1 und 4,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Thyroxin-Spiegel der Patienten unter Oestrogen-Medikation hatten erwartungsgemäss einen höheren Mittelwert von $8,7 \pm 1,66$. Dieser Mittelwert lag jedoch ebenfalls signifikant niedriger als der mittlere Thyroxin-Spiegel

von schilddrüsen-gesunden, oestrogenbehandelten Frauen mit $9,7 \pm 2,6 \mu\text{E/ml}$.

Der mittlere Thyroxin-Spiegel der Patienten mit blander Struma und normalem TSH-Anstieg war mit $6,17 \pm 1,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ statistisch nicht signifikant niedriger als der normale Mittelwert Schilddrüsen-Gesunder ($t = -1,5934$, $p < 0,1 \text{ n.s.}$). Der mittlere Thyroxin-Spiegel der 10 Patienten mit erhöhtem TSH-Anstieg war mit $5,43 \pm 1,53 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ jedoch signifikant niedriger als der normale Mittelwert ($t = -2,6727$; $p < 0,005$).

Die Patienten mit Rezidiv-Strumen hatten im Mittel einen Thyroxin-Spiegel von $5,45 \pm 1,45 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und waren damit nicht von den Patienten mit blander Struma und erhöhtem TSH zu unterscheiden und deutlich erniedrigt gegenüber dem normalen Kontrollkollektiv ($t = -2,8578$; $p < 0,005$).

3.2.2. Trijodthyronin-Spiegel

Der mittlere Thyroxin-Spiegel aller Patienten ohne Oestrogene war mit $141 \pm 31,6 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ hoch-normal. Dieser Mittelwert aller T_3 -Spiegel der Patienten mit blander Struma lag signifikant höher als bei normalen Kontrollpersonen ($t = 5,0888$; $p < 0,0005$). Bei Patienten mit normaler TSH-Antwort auf TRH war der mittlere T_3 -Spiegel mit $146 \pm 30,4 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ebenfalls signifikant höher als die normalen T_3 -Spiegel mit einem Mittelwert von $116 \pm 18,3 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ($t = 5,8888$; $p < 0,0005$). Bei den 10 Patienten mit einer blanden Struma und erhöhtem TSH-Anstieg war der T_3 -Mittelwert mit $134 \pm 32,8 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ebenfalls gegenüber dem normalen Mittelwert signifikant erhöht ($t = 2,5142$; $p < 0,01$). Der mittlere T_3 -Spiegel der Patienten mit Rezidiv-Struma war mit $132 \pm 33,5 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ ebenso hoch wie der der Patienten mit blander Struma und erhöhtem TSH-Anstieg und gegenüber dem Normalkollektiv signifikant erhöht ($t = 2,3422$; $p < 0,0125$). Die Patienten unter oestrogenhaltigen Medikamenten hatten einen mittleren T_3 -Spiegel von $146,1 \pm 25,4$ und waren damit niedriger als die mittleren Trijodthyronin-Spiegel oestro-

genbehandelter Patientinnen ohne Schilddrüsenerkrankung ($\bar{x} \pm s : 159 \pm 36$).

3.2.3. Das Verhältnis der T_3 -Spiegel und der T_4 -Spiegel zueinander: $T_3/T_4 \times 10^{-3}$

Bei euthyreoten Kontrollpersonen wurde ein Normalbereich des T_3/T_4 -Quotienten von 12 - 23,6 mit einem Mittelwert von 18×10^{-3} gefunden. Seine Änderungen unter Oestrogenzufuhr bedürfen weiterer Untersuchungen.

Bei den hier untersuchten Patienten mit Schilddrüsenvergrößerung betrug der mittlere T_3/T_4 -Quotient bei 56 Patienten $25,5 \pm 9,4$ und lag damit signifikant ($t = 5,4660$, $p < 0,0005$) höher als der mittlere Normalwert. Die 34 Patienten mit normaler TSH-Antwort hatten im Mittel einen T_3/T_4 -Quotienten von $25,0 \pm 8,3$, die Patienten mit erhöhtem TSH-Anstieg einen Mittelwert von $25,9 \pm 8,5$. Beide Werte liegen signifikant über dem normalen Mittelwert ($t = 5,3112$ bzw. $4,739$; $p < 0,0005$). Auch bei den Patienten mit einer Rezidiv-Struma war der mittlere T_3/T_4 -Quotient mit $26,6 \pm 13,2 \times 10^{-3}$ signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Die drei Gruppen untereinander waren nicht signifikant verschieden.

3.2.4. Die Ergebnisse des T_3 -in vitro-Tests

Die Ergebnisse des T_3 -in vitro-Tests lagen bei den Patienten mit blander Struma ohne Oestrogen-Therapie mit $27,6 \pm 4,5\%$ unterhalb des Normalbereichs von 32 - 42%. Die Patienten mit Oestrogenbehandlung hatten erwartungsgemäss ein stärker erniedrigtes Ergebnis von $22,5 \pm 2,7\%$. Die Ergebnisse werden hier nicht im Einzelnen aufgeführt, da sie im Index des freien Schilddrüsenhormons berücksichtigt werden.

3.2.5. Index des "freien" Schilddrüsenhormons

Die Berechnung des Index des freien Schilddrüsenhormons als Produkt aus dem Gesamtthyroxin-Spiegel und dem Ergebnis des T_3 -in vitro-Tests ermöglicht es, einen Hinweis auf die Menge des freien zirkulierenden Schilddrüsenhormons zu gewinnen. Der Mittelwert bei allen Patienten mit Strumen und Rezidiv-Strumen ist mit $1,74 \pm 0,42$ signifikant ($t = -5,8362$; $p < 0,0005$) niedriger als bei den normalen Kontrollpersonen. Berücksichtigt man die Ergebnisse in den drei besprochenen Gruppen, so liegt er mit der gleichen statistischen Sicherheit mit $1,73 \pm 0,52$ bei den Patienten mit blander Struma und normalem TSH, mit $1,58 \pm 0,42$ bei den Patienten mit blander Struma und erhöhtem TSH sowie mit $1,41 \pm 0,41$ bei den Patienten mit Rezidiv-Strumen unterhalb des normalen Mittelwertes.

3.3. TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH

Die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel durch TRH bei allen Patienten mit Schilddrüsenvergrößerung ist mit einem mittleren TSH-Anstieg von $12,6 \mu\text{E/ml}$ ($\bar{x}$ log) höher als bei den normalen Kontrollpersonen. Im einzelnen war jedoch der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation bei den Patienten mit blander Struma und normalem TSH-Anstieg mit einem Mittelwert von $6,88$ und einem Streubereich von $1,84 - 25,67 \mu\text{E/ml}$ niedriger als bei den schilddrüsengesunden Kontrollpersonen. Erwartungsgemäss war der Mittelwert der Patienten mit erhöhtem TSH-Anstieg mit $28,3 \mu\text{E/ml}$ deutlich erhöht ($t = 4,1428$; $p < 0,0005$). Bei den Patienten mit Rezidiv-strumen war der Mittelwert mit $17,8$ und einer Streuung von $4,4 - 72,1$ ($\bar{x}$ log ± 2 s.) ebenfalls deutlich gegenüber der Norm erhöht ($t = 2,6824$; $p < 0,005$).

3.4. Urin-Jod-Ausscheidung

Die mittlere Urinjod-Ausscheidung der 46 untersuchten Struma-Patienten war mit $20,4 \pm 11,6 \mu\text{g}/1000 \text{ mg Kreatinin}$ sehr niedrig. Bei Patienten mit blander Struma ($N=34$) betrug sie $19,6 \pm 12,3 \mu\text{g}/1000 \text{ mg Kreatinin}$ und bei Rezidiv-Strumen ($N=12$) $22,4 \pm 9,6$

µg/1000 mg Kreatinin. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

3.5. Zusammenfassung der Befunde

3.5.1. Die Radiojodspeicherungswerte bei Patienten mit blander Struma sind höher als bei Schilddrüsen-Gesunden aus dem gleichen Endemiegebiet. Die Speicherungswerte bei Rezidiv-Struma sind jedoch nicht von denen schilddrüsengesunder Kontrollpersonen zu unterscheiden.

3.5.2. Die peripheren Schilddrüsenfunktionswerte zeigen bei Patienten mit blander Struma im Mittel signifikant niedrigere Thyroxin-Spiegel und einen erniedrigten Index des freien Schilddrüsenhormons. Demgegenüber sind die Trijodthyronin-Gesamtspiegel im Mittel signifikant höher als die der Kontrollpersonen (Trijodthyronin-Mehrsekretion). Dementsprechend ist der T_3/T_4 -Quotient erhöht. Die Trijodthyronin-Mehrsekretion ist bei Patienten mit blander Struma und erhöhtem TSH-Anstieg sowie bei Patienten mit Rezidiv-Struma weniger stark ausgeprägt als bei Patienten mit einer blanden Struma und normalem TSH-Anstieg. Das Verhältnis der T_3/T_4 -Spiegel im Serum ist in allen drei Gruppen gleichmässig erhöht.

3.5.3. Die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel bei blander Struma liegt im Mittel signifikant höher als bei Schilddrüsen-Gesunden. 10 von 44 Patienten mit blander Struma hatten einen TSH-Anstieg oberhalb des Normalbereichs. Unter den Rezidiv-Strumen waren bereits 4 von 12 Patienten durch TRH erhöht stimulierbar.

3.5.4. Die Urin-Jod-Ausscheidung lag bei Patienten mit blander Struma und bei Patienten mit Rezidiv-Strumen ohne Unterschied sehr niedrig und weit unter dem Optimum von ca.

150 µg/Tag.

3.6. Die Beziehung der TSH-Spiegel und der Urin-Jod-Ausscheidung, der Schilddrüsenhormonspiegel und der Radiojodspeicherungswerte bei Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma

3.6.1. Die Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel zeigt keine statistisch signifikante inverse Beziehung zu den niedrigen Urin-Jod-Ausscheidungswerten.

3.6.2. Zwischen dem Index des freien Schilddrüsenhormons und der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel besteht eine statistisch gerade signifikante negative Korrelation.

3.6.3. Das Verhältnis der T_3 - und T_4 -Spiegel zueinander, ausgedrückt als Quotient, zeigt keine Korrelation zur Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel.

3.6.4. Weder bei blanden Strumen noch bei Rezidiv-Strumen lässt sich eine Korrelation der TSH-Antwort auf TRH und der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse 6 Stunden nach Applikation der Tracerdosis ermitteln.

4. DISKUSSION

4.1. Zur Urinjodausscheidung bei blanden Strumen

Die Untersuchungsergebnisse zeigen erneut die niedrige Urinjodausscheidung bei Strumakranken aus dem Münchner Einzugsgebiet mit $20 \pm 12 \mu\text{g}/1000 \text{ mg}$ Kreatinin als indirektes Mass für die alimentäre Jodversorgung. Da die tägliche Kreatininausscheidung des Menschen bei Männern mit etwa 2000 mg und bei Frauen mit 1500 mg/Tag anzusetzen ist und damit höher liegt als unser Bezugswert von 1000 mg, dürfte dieser Wert in etwa dem von Priller (15) gefundenen Wert von $37 \pm 24 \mu\text{g}/\text{Tag}$ entsprechen. Diese schlechte alimentäre Jodversorgung der Bevölkerung spricht erneut dringlich für die gesetzliche Jodprophylaxe der Struma durch Jodierung des Kochsalz (16).

4.2. Schilddrüsenhormonspiegel und TSH-Antwort auf TRH-Stimulation

In dieser Gruppe von Patienten mit Schilddrüsenvergrößerungen zeigt sich erneut, dass nur wenige Fälle an Hand der zirkulierenden Schilddrüsenhormonspiegel eine Neigung zur Schilddrüsenunterfunktion erkennen lassen. Die bei Patienten mit blander Struma bekannte kompensatorische T_3 -Mehrsekretion bei relativ niedrigen T_4 -Spiegeln liess sich auch in dieser Gruppe wieder erkennen (5, 7). Der empfindlichste Messwert zur Erkennung eines Schilddrüsenhormonmangels bei diesen Patienten ist hier der sogenannte Index des freien Schilddrüsenhormons. Dieser zeigt als einziger periphere Funktionsparameter eine statistisch eben signifikante inverse Beziehung zur Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Jedoch finden sich auch bei Patienten mit erniedrigtem Index des freien Schilddrüsenhormons solche mit normaler Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel. Bei der Bewertung dieses Befundes muss berücksichtigt werden, dass die zirkulierenden T_3 -Spiegel in diesen Index nicht mit eingehen, sie jedoch wesentlich zur

Normalisierung der TSH-Spiegel beitragen (5, 7, 12).

Die zirkulierenden Schilddrüsenhormonspiegel und der Index des freien Schilddrüsenhormons sind bei Patienten mit Rezidivstrumen im Mittel etwas niedriger und das T_3/T_4 -Verhältnis höher als bei Patienten mit blander Struma. Diese Unterschiede sind rechnerisch nicht signifikant, jedoch deuten sie auf eine schlechtere Funktion der rezidierten Struma hin.

Die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation in dieser Patienten-
gruppe ist bei ca. einem Viertel der Patienten mit blanden
Strumen und bei einem Drittel der Rezidivstrumen erhöht,
sodass bei diesen Patienten die Schilddrüse unter einer
vermehrten Stimulation durch TSH steht (13). Tierexperi-
mentelle Befunde von BRAY (1) zeigen, dass eine intra-
thyreoidale Jodverarmung die Schilddrüse der Ratte sehr
viel empfindlicher gegen den Proliferationsreiz von Thyreo-
tropin macht. Obwohl derartige Untersuchungen an menschl-
ichem Schilddrüsen-gewebe nicht vorliegen, lassen diese Be-
obachtungen und gleichzeitig die Erfahrung, dass unbehan-
delte Strumen keine Neigung zur spontanen Rückbildung zei-
gen, vermuten, dass mit einem Wachstum der Schilddrüse auch
bei normalen TSH-Spiegeln im jodarmen Endemiegebiet gerech-
net werden muss, bevor klinische und biochemische Hinweise
auf eine Schilddrüsenunterfunktion fassbar werden.

4.3. Radiojoddiagnostik und Urinjodausscheidung im Vergleich zur TSH-Antwort auf TRH-Stimu- lation

Aus früheren Untersuchungen (3, 4) war bekannt, dass Patien-
ten mit blander Struma im Mittel eine höhere Radiojodauf-
nahme und höhere Radiojodspeicherungswerte haben als Schild-
drüsen-Gesunde. Dieser Befund war auch für die hier vorge-
stellte Patientengruppe mit blander Struma im Kollektiv
charakteristisch, während die Gruppe der Rezidivstrumen keine
von Schilddrüsen-gesunden verschiedene Radiojodspeicherungs-

kurve aufwiesen. In diesem Unterschied deutet sich an, dass nach Eingriffen am Schilddrüsenparenchym mit sekundären Folgen der Parenchymproliferation eine Verkleinerung des thyreoidalen Jodpools häufig nicht mehr durch eine Zunahme der Jodclearance kompensiert werden kann. Die Gesamt-Schilddrüsenhormonversorgung, erkennbar an niedrigeren Thyroxin- und Trijodthyroninspiegeln und einer höheren Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel, wird schlechter. Eine Korrelation zwischen dem ^{131}Jod -Aufnahmewert 6 Stunden nach Tracerapplikation und der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel für beide Patientengruppen war jedoch nicht zu ermitteln. Auch zwischen der Radiojodaufnahme und der Urinjodausscheidung bestand keine statistisch signifikante negative Korrelation, sodass eine unmittelbare Beziehung der zirkulierenden TSH-Spiegel auf die Ergebnisse der Radiojoddagnostik nicht nachweisbar war.

4.4. Beziehung zwischen der Urinjodausscheidung und der TSH-Antwort auf TRH-Stimulation

Zwischen alimentärem Jodmangel und der TSH-Sekretion besteht, erkennbar an dem Fehlen einer negativen Korrelation zwischen der Urinjodausscheidung und der Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel, keine einfache indirekte Beziehung. Dazu ist zu berücksichtigen, dass die TSH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen durch die zirkulierenden, nicht protein-gebundenen Anteile der Schilddrüsenhormone (12) reguliert wird. Im hier untersuchten Kollektiv wird diese Abhängigkeit nur an der negativen Beziehung des Index des freien Schilddrüsenhormons zur TSH-Antwort auf TRH erkennbar.

Eine funktionelle Adaptationsmöglichkeit der Schilddrüse an den alimentären Jodmangel besteht in einer auto-regulatorischen, d.h. TSH-unabhängigen Mehrsekretion von T_3 (6, 7) zum Ausgleich eines relativen T_4 -Mangels, die sich durch eine Jodsubstitution aufheben lässt.

In diesem Kollektiv konnte also ein Jodmangel bei Patienten mit blander und Rezidiv-Struma nachgewiesen werden. Ein intrathyreoidaler Autoregulationsmechanismus mit relativer T_3 -Mehrsekretion verhindert bei der Mehrzahl der Patienten einen grösseren Schilddrüsenhormonmangel und erklärt das Fehlen einer messbaren Beziehung zwischen dem Jodmangel und der Höhe der TSH-Spiegel bei Patienten mit blander oder Rezidivstruma. Dieses Fehlen einer messbaren Beziehung zwischen beiden Grössen darf jedoch nicht dazu führen, die etiologische Bedeutung des Jodmangels und die pathogenetische Bedeutung der zirkulierenden TSH-Spiegel - besonders bei jodarmer Schilddrüse - für die Entstehung und Unterhaltung einer blanden oder Rezidivstruma zu unterschätzen (8, 16).

5.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit blander Struma und Rezidiv-Struma wurden Urinjodausscheidung und Radiojodzweiphasentest sowie die Schilddrüsenhormonspiegel und die Stimulierbarkeit der Thyreotropin-Spiegel durch TRH mit der Frage untersucht, ob statistisch signifikante Beziehungen zwischen dem alimentären Jodmangel der Struma-Patienten im bayerischen Endemiegebiet und der Höhe ihrer Thyreotropin-Spiegel bestehen. Eine solche Beziehung konnte rechnerisch nicht nachgewiesen werden; vermutlich wird diese Beziehung von thyreoidalen Autoregulationsmechanismen verdeckt. So ist z.B. die autoregulatorische T_3 -Mehrsekretion der Schilddrüse als Kompensationsmechanismus eines Thyroxin-Mangels dieser Patienten (5, 7) einen stärkeren Anstieg der TSH-Spiegel (12, 13) zu verhindern. In diesen Untersuchungen zeigen die Patienten mit blander Struma und mit Rezidiv-Struma einen gleichmässigen erheblichen alimentären Jodmangel.

		6 Std.	24 Std.	48 Std.	
Schilddrüsen- Gesunde (15)	N=12	34 $\pm$ 14	47 $\pm$ 13	46 $\pm$ 13	%
blandes Struma	N=34	50 $\pm$ 15	59 $\pm$ 12	60 $\pm$ 11	%
Rezidiv- Struma	N=12	34 $\pm$ 14	46 $\pm$ 13	44 $\pm$ 14	%

Tab. 1: Vergleich der Radiojoddiagnostik bei Schilddrüsen-
Gesunden, Patienten mit blander Struma und Patien-
ten mit Rezidiv-Struma.

	N	T ₄ μg/100 ml	T ₃ ng/100 ml	T ₃ /T ₄ x 10 ⁻³	Index f T ₄	TSH basal μE/ml	TSH - Anstieg μE/ml
blande Struma TSH normal	34	6,17 + 1,59	146 + 30,4	25,0 + 8,3	1,73 + 0,52	0,78 0,16 - 3,88	6,9 1,8 - 25,7
blande Struma TSH erhöht	10	5,43 + 1,53	134 + 32,8	25,9 + 8,5	1,58 + 0,42	2,06 0,56 - 7,61	28,3 24,1 - 33,3
Rezidivstruma	12	5,45 + 1,45	132 + 33,5	26,6 + 13,2	1,41 + 0,41	2,3 0,37 - 14,0	17,8 4,4 - 72,1

Tabelle 2: Schilddrüsenhormonspiegel (T₄, T₃), T₃/T₄-Quotient, Index des freien Schilddrüsenhormons und TSH-Spiegel vor und nach Stimulation durch TRH bei Patienten mit blander Struma und normalem TSH-Anstieg, Patienten mit blander Struma und erhöhtem TSH-Anstieg sowie bei Patienten mit Rezidiv-Struma.

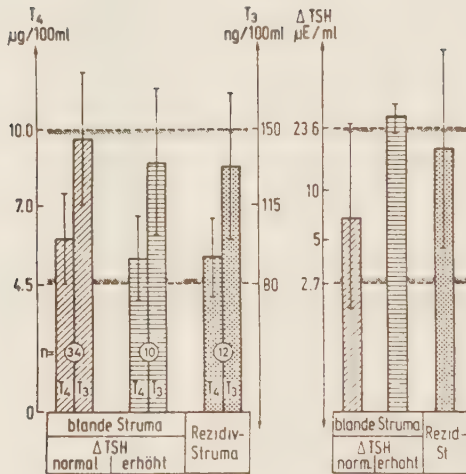


Abb. 1: Thyroxinspiegel und Trijodthyroninspiegel sowie Anstieg der TSH-Spiegel nach TRH-Stimulation bei Patienten mit blander Struma mit normalem und erhöhtem TSH-Anstieg sowie bei Patienten mit einer Rezidiv-Struma.

LITERATUR

1. BRAY, G.A.: Increased Sensitivity of the Thyroid in Iodine-Depleted Rats to the Goitrogenic Effects of Thyrotropin.
J. clin. Invest. 47, 1640 (1968)
2. ERHARDT, F.W., und P.C.SCRIBA:
Probleme der radioimmunologischen hTSH-Bestimmung.
Ärztl.Lab. 20, 191 (1974)
3. HEINZE, H.G., J.BECKEBANS, K.W.FREY, H.W.PABST, J.RICHTER, K.SCHWARZ, P.C.SCRIBA:
Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma.
Fortschr.Röntgenstr. 110, 717 (1969)
4. HEINZE, H.G.:
Untersuchung über die Schilddrüsen-Suppression und die Änderungen der Radiojodkinetik mittels 1-Trijod-Thyronin unter Berücksichtigung der Radiojodspeicherung und des Schilddrüsenhormonspiegels im bayerischen Kropfendemiegebiet.
Habilitationsschrift
Med.Fakultät d.Univ.München, 1971.
5. HORN, K., T.RUHL, and P.C.SCRIBA:
Semiautomatic Method for the Separation and Determination of Total Triiodothyronine and Thyroxine in Serum.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 10, 99 (1972)
6. HORN, K., J.HENNER und P.C.SCRIBA:
Mechanisierte Analytik von Schilddrüsenhormonen im Serum: Competitive Proteinbindungsanalyse von Thyroxin, T_3 -in vitro-Test und radioimmunologische Bestimmung des Gesamt-Trijodthyronins.
Ärztl.Lab. 20, 177 (1974)
7. HORN, K., D.KOEPPEN, C.R.PICKARDT, P.C.SCRIBA:
Normalisierung des T_3/T_4 -Quotienten im Serum bei Struma-Patienten unter Kaliumjodid: Ein Beispiel der Autoregulation der Schilddrüse.
Klin.Wschr. 53, 94 (1975)

8. HORSTER, F.A., G.KLUSMANN und W.WILDMEISTER:
Der Kropf: eine endemische Krankheit in
der Bundesrepublik?
Dtsch.med.Wschr. 100, 8 (1975)
9. KAESER, H.E. in Siegenthaler, W. (Hsg.):
Klinische Pathophysiologie, 2.Auflage,
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, S.902.
10. KLEIN, E., J.KRACHT, H.L. KRISKEMPER, D.REINWEIN,
P.C.SCRIBA:
Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 98, 2249 (1973)
11. MARSCHNER, J.:
Zur Qualitätskontrolle und methodischen
Rationalisierung in der klinischen Chemie.
Inauguraldissertation,
Med. Fakultät der Univ. München 1970
12. PICKARDT, C.R., K.HORN, P.C.SCRIBA:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktions-
diagnostik.
Internist 13, 133 (1972)
13. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, J.GRÜNER, K.HORN, P.C.SCRIBA:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH
bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung
und pathophysiologische Folgerungen.
Klin.Wschr. 50, 1134 (1972)
14. PICKARDT, C.R., F.ERHARDT, K.HORN, P.LEHNERT,
P.C.SCRIBA:
Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion
bei blander Struma, Rezidiv-Struma und
zur Rezidiv-Prophylaxe nach Strumaresektion.
Verh.dtsch.Ges. inn.Med. J.F.Bergmann-
Verlag, 1974, S. 1352.
15. J.PRILLER: Jodidausscheidung im Urin und Monojod-
tyrosinbelastung bei Strumapatienten.
Inauguraldissertation,
Med.Fakultät der Univ.München 1973
16. SCRIBA, P.C.:
Struma-Prophylaxe.
Internist 14, 330 (1973)

Lebenslauf

Am 21. Februar 1950 wurde ich in Katowice (Polen) geboren. Von 1956 bis 1963 besuchte ich die Volksschule, von 1963 bis 1967 das Wincenty-Styczynski-Gymnasium. Im Jahre 1967 legte ich das Abitur ab.

Im Jahre 1968 begann ich das Medizinstudium an der L.-Warynski-Universität in Katowice. 1969 bestand ich dort das Vorphysikum, 1970 das Physikum.

Im November 1971 übersiedelte ich in die Bundesrepublik Deutschland. Im Sommer 1972 erhielt ich die Zulassung für das Medizinstudium in München.

Von Mai 1972 an arbeitete ich bei Herrn Prof.Dr.med. P.C. Scriba an der II. Medizinischen Klinik der Universität München an meiner Dissertation.

Nach dem Wintersemester 1974/75 legte ich das Staatsexamen ab.

